

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von
Clofibrat und Clofibrat + Orotat auf Blutgerinnung
und Fettstoffwechsel bei Patienten mit
Hyperlipidämien und Arteriopathien

Klaus Müsch

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554614_0076

**Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von
Clofibrat und Clofibrat + Orotat auf Blutgerinnung
und Fettstoffwechsel bei Patienten mit
Hyperlipidämien und Arteriopathien**



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Klaus Müsch
aus München

München 1976



Mit Genehmigung der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Goossens

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.7.76

Herrn Professor Dr. N. Goossens danke ich für
die Überlassung des Themas und die wertvollen
Anregungen zur Gestaltung dieser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	4
Experimenteller Teil	
Versuchspersonen	8
Versuchsablauf und Medikation	12
Angewendete Methoden	14
Statistik	15
Ergebnisse	17
Thromboplastinzeit	17
Partielle Thromboplastinzeit	18
Rekalzifizierungszeit	19
Thrombinzeit	20
Fibrinogen	21
Cholesterin	21
Triglyzeride	21
Abbildungen	23
Diskussion	37
Zusammenfassung	48
Literaturverzeichnis	51

E I N L E I T U N G

Die Notwendigkeit einer lipidsenkenden Langzeitbehandlung ergibt sich durch die Gefährdung von Patienten mit bestimmten Formen von Hyperlipidämien. So hat FRAMINGHAM (8) in seiner Studie die Zusammenhänge von Ernährung, Blutfetten und Arteriosklerose beschrieben. Langzeituntersuchungen ergaben, daß eine Häufung von sogenannten Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit einer Arteriopathie oder eines Koronarinfarkts sehr erhöht.

In der Reihe der Risikofaktoren stehen entsprechend ihrer Gewichtung die Hyperlipidämien mit der Hypercholesterinämie und der Hypertriglyzeridämie mit an erster Stelle. Die Zunahme von Koronarerkrankungen geht mit der laufenden Zunahme des Blutfettspiegels direkt parallel. HUTH und STÖHR (12) fanden bei 181 Patienten mit frischem Herzinfarkt in 93% der Fälle einen pathologischen Fettstatus.

In den letzten Jahren wurden in verschiedenen Ländern lipidsenkende Substanzen entwickelt. Im Jahre 1962 beschrieben THORP und WARNING (26) ein neues Präparat, wobei es sich um einen synthetisch hergestellten Ester, Äthyl- α -p-chlorphenoxyisobutyrat, handelte. Die Wirkung war eine ausgeprägte Senkung erhöhter Lipidwerte im Serum nach oraler Applikation.

Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht endgültig geklärt. Gestützt auf eine Reihe von Ergebnissen nimmt man jedoch an, daß Clofibrat nicht direkt in die Cholesterin- und Lipidsynthese eingreift, sondern indirekt durch seine hohe Affinität zu den Plasmaalbuminen auf die Blutlipide Einfluss nimmt. So werden andere stoffwechselaktive Substanzen wie Thyroxin und Fettsäuren kompetitiv aus der Eiweißbindung verdrängt. (20, 26) Thyroxin wird nach Freisetzung aus der Albuminbindung spezifisch von der Leber aufgenommen (19, 28). Dies führt, bei hypothyreoter Stoffwechsellage der Peripherie, zu einer hyperthyreoten Stoffwechsellage der Leber und bewirkt dort eine tierexperimentell nachgewiesene, gesteigerte Proteinsynthese und verstärkte Verbrennung der veresterten Fettsäuren (26). In der Peripherie führt die Thyroxinabnahme zu einem Rückgang der Lipolyse und damit zu vermindelter Freisetzung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Außerdem besetzt Clofibrat die Bindungsstellen für freie Fettsäuren an zirkulierenden Albuminen, die für deren Transport notwendig sind. Betroffen sind allerdings vor allem die Lipoproteine mit geringer Dichte der Fraktion Sf 20 - 400, wie STRISOWER et al. nachweisen konnten (24). Bei Langzeituntersuchungen unter der Behandlung mit Clofibrat stellten als erste JUTTON et al. (4, 5) eine Verzö-

gerung der Blutgerinnung und erhöhte Fibrinogenwerte fest. GILBERT und MUSTARD (9) fanden in ihren Studien keine Verlängerung der Gesamtgerinnung, wobei sie die Rekalzifizierungszeit als Globaltest benutzten.

Im Gegensatz dazu steht die Beobachtung von BARTH und KOMMERELL (2). Sie fanden eine mäßige Minderung des Gerinnungspotentials durch Clofibrat, die vor allem bei gleichzeitiger Antikoagulantientherapie zu berücksichtigen sei.

Orotsäure, normalerweise ein physiologisches Intermediärprodukt der Pyrimidinsynthese im Körper, stellt eine unmittelbare Vorstufe von Cytosin, Thymin und Uracil dar, der Pyrimidine der Nukleinsäuren. Da ein gewisser Bestand an Nukleinsäuren zur Eiweißsynthese in der Leber notwendig ist, wurde die Orotsäure schon seit längerer Zeit bei Leberzellschäden therapeutisch angewandt.

Entscheidend war für uns jedoch der Effekt auf den Blutfettspiegel. So senkt im Tierversuch mit Ratten Orotsäure die stark erhöhten Lipidspiegel signifikant. (31) Dabei konnten von KELLY et al. (14) eine signifikante Verminderung der Lipoproteinsynthese oder -freisetzung beobachtet werden. Dies führte zu einer schnellen und einschneidenden Abnahme der Plasmalipoproteinkonzentration, einer Abnahme der Freisetzung von Triglyzeriden aus der Leber. Gleichzeitig wurde aber eine Fettleber beobachtet. Hinweise auf die

Gefahren einer Fettleber bei Therapie mit Orotsäure finden wir auch bei ROMMEL et al. (23). Allerdings muß dabei die hohe Dosierung von Orotsäure berücksichtigt werden, da den Versuchstieren (Ratten) $1\frac{1}{2}$ der Nahrung, entsprechend 1000 mg/kg Ratte zugeführt wurde. Es handelte sich also um Dosen, die weit über der therapeutischen Grenze lagen. Diese Nebenwirkungen wurden bei menschlichen Versuchspersonen nie bestätigt. DELBARRE und AUCHER beobachteten beim Menschen niemals eine fettige Infiltration, KELLY et al. (14) betonen, daß bei keinem ihrer Patienten eine auffällige Leberzell dysfunktion nach Anwendung von Orotsäure offenbar wurde. Gleichzeitig beschrieb er eine zwar mäßige, doch statistisch signifikante Abnahme von Cholesterin, Triglyceriden und Beta- und Lipoproteinen im Plasma. Infolge seiner relativen Ungiftigkeit auf den Menschen und der beschriebenen Effekte bei der Senkung der Blutlipide bietet sich dieses Pharmakon für die Langzeittherapie der Hyperlipidämie und ihrer Folgekrankheiten als aussichtsreiches Medikament an (30).

In unserer Versuchsserie sollte ein Kombinationspräparat von Clofibrat + Orotsäure (Arbeitsbezeichnung: Negalip), enthaltend 450 mg Clofibrat + 50 mg Orotsäure, mit reinem Clofibrat, enthaltend 500 mg Clofibrat, verglichen werden.

Dabei stand im Vordergrund der Aufgabenstellung der Ein-

fluß der beiden Präparate auf die Blutgerinnung. Wie bei BARTH et al. (2) berichtet, findet sich unter Clofibratgabe eine mäßige Minderung des Gerinnungspotentials. Diese Beobachtung ist insofern von Bedeutung, als bei gleichzeitiger Antikoagulantientherapie eine wesentliche Verstärkung des gerinnungshemmenden Effektes auftritt. Um Blutungskomplikationen auszuschließen, empfahlen BARTH et al. eine Reduktion der Antikoagulantien-dosis um 40 - 50%.

Ziel unserer Untersuchungen war die Beantwortung der Frage, ob mit Negalip statt Clofibrat

1. die Beeinflussung der Blutgerinnung vermindert oder normalisiert werden kann.
2. der gleiche oder ein besserer Effekt auf den Blutfettspiegel erzielt werden kann, d. h. eine eventuelle Potenzierung der beiden Komponenten des Medikamentes.

Zu diesem Zwecke wurden zur Beobachtung des Gerinnungssystems folgende Tests vorgenommen:

Thromboplastinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Rekalkifizierungszeit, Thrombinzeit und Fibrinogenbestimmung. Gleichzeitig wurden Cholesterin und Triglyzeride als Parameter des Blutfettspiegels ermittelt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Versuchspersonen

Insgesamt wurden 31 männliche Patienten behandelt. Sie befanden sich im Alter zwischen 50 und 78 Jahren (Durchschnittsalter 60,2 Jahre).

Alle Patienten litten unter obliterierenden Arteriopathien, die die Becken-, Oberschenkel- und Unterschenkelarterien betrafen. Die Verschlüsse wurden alle mit Hilfe der Arteriographie nachgewiesen (Tab. 1).

13 dieser Patienten zeigten zusätzlich eine Erhöhung des Blutfettspiegels. Unter Zuhilfenahme der Cholesterin- und Triglyzeridwerte konnten wir diese in die Einstufungen nach FREDRICKSON eingliedern. Dabei ergaben sich 11 Patienten des Typs IV und 2 Patienten des Typs II. Infolge ihrer Aufwendigkeit war eine Aufschlüsselung der Hyperlipidämien mit Hilfe der Lipoprotein-Elektrophorese nicht möglich, zumal Hauptaufgabe unserer Bestimmungen Gerinnungsuntersuchungen waren.

Wir erhielten so zwei Patientengruppen, von denen die eine nur obliterierende Arteriopathien (18 Patienten: Gruppe A), die zweite außer den arteriellen Verschlüssen erhöhte Blutfettspiegel aufzuweisen hatte (13 Patienten: Gruppe B). Die ungleichmäßige Patientenverteilung in beiden Gruppen

Tab. 1: Angiologische und sonstige Erkrankungen unseres Patientengutes.

A.O.	62	Verschluss der Ae.fem.superfic. und A.fem.prof.li.	Hypertonie Grad I Herzinsuff.
B.E.	72	Verschluss der A.fem.superfic.li. und der A.popl.prox.li. Stenosierende und obliterierende Angiopathie aller Becken- und Beinarterien.	Hypertonie Grad II Hyperlip. Typ IV Hyperurikämie
B.W.	51	Verschluss beider Ae.fem.superfic. Unterschenkelart.re. nicht darstellbar.	Hyperlip. Typ IV Herzinsuff.
D.J.	64	Verschluss beider Ae.fem.superfic. A.fem.prof.li. endangiopath. verändert.	Hypertonie Grad II Hyperlip. Typ IV Herzinsuff. Diab.mell.
E.A.	70	Verschluss der A.popl.li. Verschluss der A.tib.post. und ant.bds. ab Untersch.-Mitte.	Hypertonie Grad II Herzinsuff.
F.S.	70	Verschluss der A.fem.superfic.re. Stenosierung ders. links.	Hypertonie Grad II Herzinsuff. Hyperlip. Typ IV Lat.Diab.m.
G.F.	72	Verschluss der A.iliac.int.re. und der A.fem.superfic.re. Stenose der A.iliac.comm.li.	Hypertonie Grad I Lat.Diab.m.
H.A.	55	Verschluss der Ae.fem.superfic. und prof.li. Untersch.-Art.li. nicht darstellbar. Stenosierung der Becken- u. Beinart. bds.	Hypertonie Grad II Herzinsuff.

H.F.	60	Verschuß der Ae.tib.post. bds. Stenosierung der übrigen Un- tersch.-Art. bds.	Lat.Hyper- cholesterinäm.
K.D.	63	Verschuß der A.iliac.comm. re. Stenosierung der A.fem.super- fic.re. ab Obersch.-Mitte.	Hypertonie Grad I Herzinsuff.
K.A.	59	Verschuß der Ae.fem.super- fic.bds.u.der A.tib.ant.li.	Hypertonie Grad I Hyperlip. Typ IV Herzinsuff.
L.A.	72	Verschuß der A.iliac.int.re. und der A.fem.superfic.re. Stenose der A.fem.superfic. li. und der A.subclavia re.	Hypertonie Grad I Herzinsuff.
L.E.	70	Verschuß der A.iliac.ext. bds. und der A.fem.prof.li.	Herzinsuff.
L.J.	78	Verschuß der A.fem.superfic. re., der A.popl.re. und der A.tib.post.bds.	Hypertonie Grad I Herzinsuff.
M.M.	68	Verschuß der A.popl.re.u. der A.tib.post.li. Stenose der A.circumflex. fem.re.	Herzinsuff. Diab.mell.
M.W.	61	Verschuß der A.fem.superfic. li. und der A.tib.post.li.	Diab.mell.
N.d.	70	Verschuß der A.fem.superfic. li.	Hypertonie Grad I
N.R.	69	Verschuß der A.fem.superfic. bds. und der A.fib.li.	Hyperlip. Typ II
O.B.	76	Abbruch der A.fem.superfic. li. und der A.fib.li.	Hypertonie Grad II Herzinsuff.
P.O.	66	Verschuß der A.iliac.comm. re.u.der Ae.fem.superfic.bds.	Hypertonie Grad I Hyperlip. Typ IV

Sch.T.	51	Verschuß der A.iliac.int.li. Hyperlip. und der A.fem.superfic.bds. Typ IV Endangiopath. Veränd. im Ber. der übrigen Becken- u. Ober- sch.-Art.u.der A.popl.bds.
Sch.G.	63	Verschuß der Ae.tib.ant.bds. und der A.tib.post.li.
Sch.J.	66	Verschuß der A.fem.superfic. re., der Ae.tib.post.bds. und der A.tib.ant.li.
Sch.K.	59	Verschuß der A.popl.li., der Hyperlip. Ae.tib.post.bds.,A.tib.ant.li. Typ IV
S.G.	52	Verschuß der A.fem.superfic. Herzinsuff. bds.u. der A.tib.post.li.
S.J.	66	Verschuß der A.fem.superfic. Hyperlip. re. Typ IV
S.W.	71	Abbr. der A.fem.superfic.li.
T.W.	64	Verschuß der Ae.tib.ant.bds. Hyperlip. Typ IV
T.A.	64	Verschuß der A.tib.ant.,der Hypertonie A.tib.post.u. der A.fib.bds. Grad I Hyperlip. Typ IV
W.F.	61	Verschuß der A.iliac.comm. Hyperlip. ext.li., der A.fem.superfic. Typ II li.u. der A.tib.post.re.und Diab.mell. der A.fib.re.
Z.J.	50	Verschuß der A.fib. und der A.tib.ant.bds.

ergab sich durch Ausfälle infolge Unzuverlässigkeit und anderweitiger Verhinderung der Patienten.

Bemerkenswert ist noch eine Reihe sonstiger Diagnosen.

(Siehe Tab. 1) 13 Patienten zeigten eine Herzinsuffizienz, 10 eine Hypertonie ersten und 5 eine Hypertonie zweiten Grades, 7 litten unter Diabetes mellitus und ein Patient wies erhöhte Harnsäurewerte auf. Dabei muß berücksichtigt werden, daß einige Patienten an mehreren dieser Erkrankungen litten.

Versuchsablauf und Medikation

Die Untersuchungsreihe wurde in Form eines Einfachblindversuches erstellt.

Die Zuordnung der Versuchspersonen zu den Medikationsgruppen Clofibrat und Niasip erfolgte streng zufällig, also randomisiert, nach einem von dem Biometriker Dr. Ranlfs (Institut für Datenanalyse und Versuchsplanung) erstellten Zufallscode.

Die Patienten traten in unregelmäßiger Reihenfolge, nicht getrennt nach Gruppe A und B, in den Versuch ein, sodaß an den jeweiligen Untersuchungstagen Patienten aus verschiedenen Krankheitsgruppen kamen.

Auf diese Weise entstanden vier der statistischen Auswertung zugängliche Gruppen:

1. Obliterierende Arteriopathien mit Clofibratmedikation (Gruppe A/C).
2. Obliterierende Arteriopathien mit Negalipmedikation (Gruppe A/N).
3. Obliterierende Arteriopathien + Hyperlipidämien mit Clofibratmedikation (Gruppe B/C).
4. Obliterierende Arteriopathien + Hyperlipidämien mit Negalipmedikation (Gruppe B/N).

Während fünf Wochen wird den Versuchspersonen 3 x täglich eine Kapsel ihnen unbekannten Inhaltes verabreicht. Die Kapsel enthält entweder 500 mg Clofibrat oder 450 mg Clofibrat + 50 mg Orotat.

Im ganzen erstreckt sich der Versuch über sieben Wochen, wovon eine Woche auf die Vorbeobachtung (Vorperiode), fünf Wochen auf die Beobachtung unter Medikation und eine weitere auf die Beobachtung ohne Medikation entfällt (Auslassversuch).

Behandlungstag	-6	1	8	35	42
Anamnese	x				
Labor	x	x	x	x	x

Tab. 2: Behandlungsschema

Die erste Kontrollmessung erfolgte 6 Tage vor Clofibrat- bzw. Negalipgabe, die zweite nach 1 Tag, die dritte nach

8 Tagen, die vierte nach 35 Tagen Medikation. Die fünfte Messung wurde 7 Tage nach Absetzen der Medikation vorgenommen.

Jede Messung der Thromboplastinzeit, der partiellen Thromboplastinzeit, der Rekalkifizierungszeit und der Thrombinzeit wurde dreimal durchgeführt. Die Fibrinmassen wurden zweimal gewogen. Die jeweiligen Mittelwerte liegen den Ergebnissen zugrunde.

Angewendete Methoden

Bestimmt wurden im Citratplasma(1:5):

Thromboplastinzeit (modifizierte Methode nach WITK-LEHMANN (15)).

Partielle Thromboplastinzeit (mit dem PTT - Reagens der Behringwerke (29)).

Rekalkifizierungszeit (Methode nach HOWELL (11)).

Thrombinzeit (mit Antithrombinreagens "Roche" (13)).

Fibrinogen (gravimetrische Methode nach GRAN (16)).

Bestimmt wurden im Serum:

Cholesterin- und Triglyceridspiegel (Methode nach ABRAHAMIS (1)).

Die Blutentnahme erfolgte blasenfrei mit einer 20 ml Plastiksitze aus der Kubitalvene des Patienten. Die Ver-

suchspersonen erschienen immer zur gleichen Tageszeit und nüchtern in der Klinik. Sofort nach Abnahme wurde das Blut fünf Minuten bei 3000 rpm zentrifugiert und der Untersuchung unterworfen.

Statistik

Bei der Untersuchungsreihe handelte es sich um wiederholte Messungen mit zwei randomisierten Behandlungen, ein sogenanntes gemischtes Modell, bei dem zwei Faktoren, Zeit und Behandlung berücksichtigt wurden.

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde jeder Effekt als statistisch signifikant betrachtet, wenn er sich varianzanalytisch mit $P = 5\%$ Irrtumswahrscheinlichkeit nachweisen ließ.

Es wurden dabei drei Globalhypothesen getestet:

- (1) A - Effekt: Unterschied zwischen Behandlungen als konstanter Niveauunterschied.
- (2) B - Effekt: Unterschied zwischen den Zeitpunkten (über alle Gruppen summiert).
- (3) AB- Effekt: Wechselwirkungshypothese als Test auf unterschiedlichen Verlauf der Werte in den Behandlungsgruppen.

Dabei ist die Wechselwirkungshypothese am aussagekräftig-

sten, weil sie die einseitige Interferenzhypothese zum Nachweis von Drostenzirkulationen ist. Ein signifikanter Verlauf zweier Kurven müßte hier also eine nicht parallele Entwicklung erfordern.

Auf den Abbildungen wurde zu den Kurven die Standardfehler eingezeichnet.

Zusätzlich wurde zu jedem Kurvenverlauf die Streuungsinhomogenität $F - \max$ bestimmt. Vorsichtige Interpretation war am Platze, wenn der $F - \max -$ Test durch Werte über 15 auf Varianzinhomogenität hinwies.

Ergebnisse

Thromboplastinzeit (TPZ)

(siehe Abb. 1,2)

Gruppe A (Arteriopathien):

Die Quickwerte innerhalb der A - Gruppe bewegten sich während des ganzen Behandlungszeitraumes ausschließlich im Normalbereich (73 - 92% Prothrombinaktivität, entsprechend 12,5 - 13,8 s unserer Eichkurve). Eine Änderung zwischen verschiedenen Zeitpunkten (B - Effekt) konnte weder bei Negalip- noch bei Clofibratmedikation festgestellt werden. Da der Wechselwirkungseffekt (AB - Effekt) ebenfalls nicht signifikant war, läßt sich weder auf eine unterschiedliche Wirkung der Präparate noch auf einen Effekt überhaupt schließen.

Der insgesamt niedrigere Kurvenverlauf unter Clofibratmedikation läßt sich infolge seiner Parallelität zur Negalipgruppe nicht als unterschiedliche Wirkung der Präparate interpretieren.

Eine Streuungsinhomogenität von $F_{\max} = 2,63$ läßt eine geringe Streubreite der Meßwerte erkennen.

Gruppe B (Hyperlipidämien):

In der Gruppe B konnte ebenfalls weder ein Zeiteffekt noch ein Wechselwirkungseffekt noch ein Unterschied zwischen

Behandlungen als konstanter Niveauunterschied festgestellt werden. Es läßt sich wie in der Gruppe A weder auf eine unterschiedliche Wirkung der beiden Präparate noch auf einen Effekt überhaupt schließen. F-max liegt mit 5,5 noch in einem günstigen Bereich.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

(siehe Abb. 3,4)

Gruppe A:

Bei der PTT zeigte sich in der Gruppe A ein signifikanter B - Effekt (Zeiteffekt) bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 0,05$. Die Veränderungen in beiden Medikationsgruppen sind dabei in etwa gleich groß, erreichen für sich genommen jedoch nicht die 5% - Schranke der Signifikanz. Betrachtet man die Kurve, so erkennt man bei beiden Medikamenten einen deutlichen Abfall der PTT um ca. 11% bei der zweiten Messung einen Tag nach Beginn der Medikamentengabe. Dieser Abfall hat sich aber bei der dritten Messung acht Tage nach Beginn der Medikation wieder normalisiert. Bei den weiteren Kontrollen ergibt sich keine noderliche Änderung.

Gruppe B:

Zeit-, Gruppen- und Wechselwirkungseffekt waren in der Gruppe B nicht signifikant, sodaß hier auf keinerlei Einfluss

von Negalip und Clofibrat auf die PTT geschlossen werden kann.

Rekalzifizierungszeit (REC)

(siehe Abb. 5,6)

Gruppe A:

Wie bei dem vorangegangenen Parameter PTT zeigt sich auch hier wieder in der Gruppe A ein signifikanter Zeiteffekt (B - Effekt). Wieder sind die Veränderungen in den einzelnen Medikationsgruppen aber nicht so groß, daß sie für sich genommen signifikant sind. Auf der Kurve erkennt man bei der zweiten Messung einen Tag nach Beginn der Medikation eine deutliche Verlängerung der REC um ca. 10%. Auch hier wieder hat sich diese Verlängerung bei der dritten Messung nach acht Tagen Medikation zurückgebildet und bleibt auch im weiteren Verlauf des Untersuchungszeitraumes in etwa im Bereich des Ausgangswertes. Da beide Medikationsgruppen, Clofibrat und Negalip, betroffen sind, bleibt der Aussagewert dieser kurzfristigen Schwankung gering.

Gruppe B:

Bei der B - Gruppe wurde vom Statistiker keiner der gemessenen Effekte nachgewiesen. Zu beachten ist aber in dieser Gruppe die ausgesprochen starke Inhomogenität der Daten, die sich in einer extrem hohen F-max von 22,35 ausdrückt.

Die Streuung der Meßwerte bewegt sich also in einer Breite, die, wenn überhaupt, nur eine sehr vorsichtige Wertung zuläßt.

Thrombinzeit (TZ)

(siehe Abb. 7,8)

Gruppe A:

Hier war keine Veränderung der TZ für beide Medikationsgruppen während der Untersuchungsdauer zu beobachten.

Gruppe B:

Zum erstenmal erscheint hier eine signifikante Wechselwirkungskomponente (AB - Effekt). Die Veränderung der Werte der Nigalip- und Clofibratgruppe zeigt keine Parallelität, sondern einen unterschiedlichen Verlauf. Betrachtet man die Kurve, erkennt man in der Gruppe mit Clofibratmedikation während der ersten drei Messungen einen starken Anstieg der Thrombinzeit um 8s, die dann während der weiteren Untersuchungsdauer auf diesem Niveau bleibt.

In der Nigalipgruppe besteht von Anfang an ein konstanter Abfall (Dekrement) der Thrombinzeit, der auch nach Absetzen der Medikation weiter bestehen bleibt. Die Veränderung ist dabei mit 12%, entsprechend 2,8 s, deutlich ausgedehnter als in der Clofibratgruppe.

Fibrinogen

(siehe Abb. 9, 10)

Gruppe A + B:

Da weder der Zeiteffekt noch der Wechselwirkungseffekt in beiden Gruppen signifikante Veränderungen zeigt, läßt sich weder auf eine unterschiedliche Wirkung der Präparate noch auf eine Wirkung überhaupt schließen.

Die in der Kurve erscheinende relativ große Veränderung des Fibrinogens im Laufe der Messungen verliert durch die enorm hohen Standardfehler seine Bedeutung. Ausdruck dafür ist ebenfalls die Inhomogenitätskonstante $F_{\max}$ von 19,44.

Cholesterin

(siehe Abb. 11, 12)

Gruppe A + B:

In beiden Gruppen konnte weder ein signifikanter Wechselwirkungseffekt noch ein signifikanter Zeiteffekt nachgewiesen werden.

Triglyzeride

(siehe Abb. 13, 14)

Gruppe A:

In der Gruppe der Arteriosklerosen ergab sich kein Einfluss der beiden Medikamente auf den Triglyzeridspiegel, sowohl was den Wechselwirkungseffekt als was den Zeiteffekt betrifft.

Gruppe B:

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P = 0,05$ lässt sich in dieser Gruppe ein signifikanter Zeiteffekt nachweisen, der sich auf der Kurve in einer deutlichen Verminderung der Triglyzeridwerte darstellt.

Um die bei der Auswertung anfänglich aufgetretene ungewöhnlich hohe Streuungsinhomogenität von $F_{\max} = 24,40$ zu reduzieren, wurden diese Werte noch einmal unter Weglassen eines Patienten mit sehr ungewöhnlichen Werten berechnet. Dabei konnte eine Verbesserung des $F_{\max}$ -wertes auf 6,83 erreicht werden, sodass der Aussagewert der Triglyzeridveränderung deutlich an Gewicht zunahm.

Auf der Kurve imponieren die Veränderungen in Form eines deutlichen Abfalls der Triglyzeridwerte in beiden Gruppen um ca. 30%.

Abb. 1: THROMBOPLASTINZEIT (ARTERIOPATHIEN)

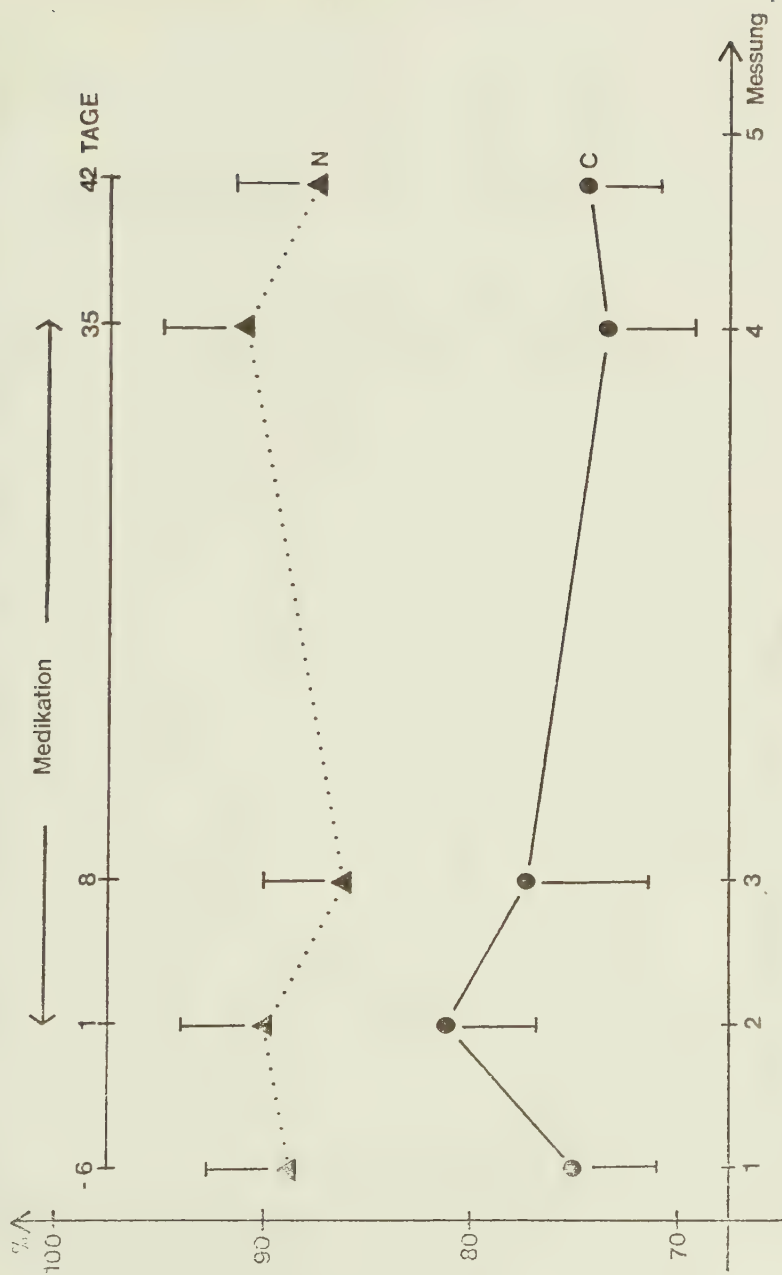


Abb. 2: THROMBOPLASTINZEIT (HYPERLIPIDAEMIE)

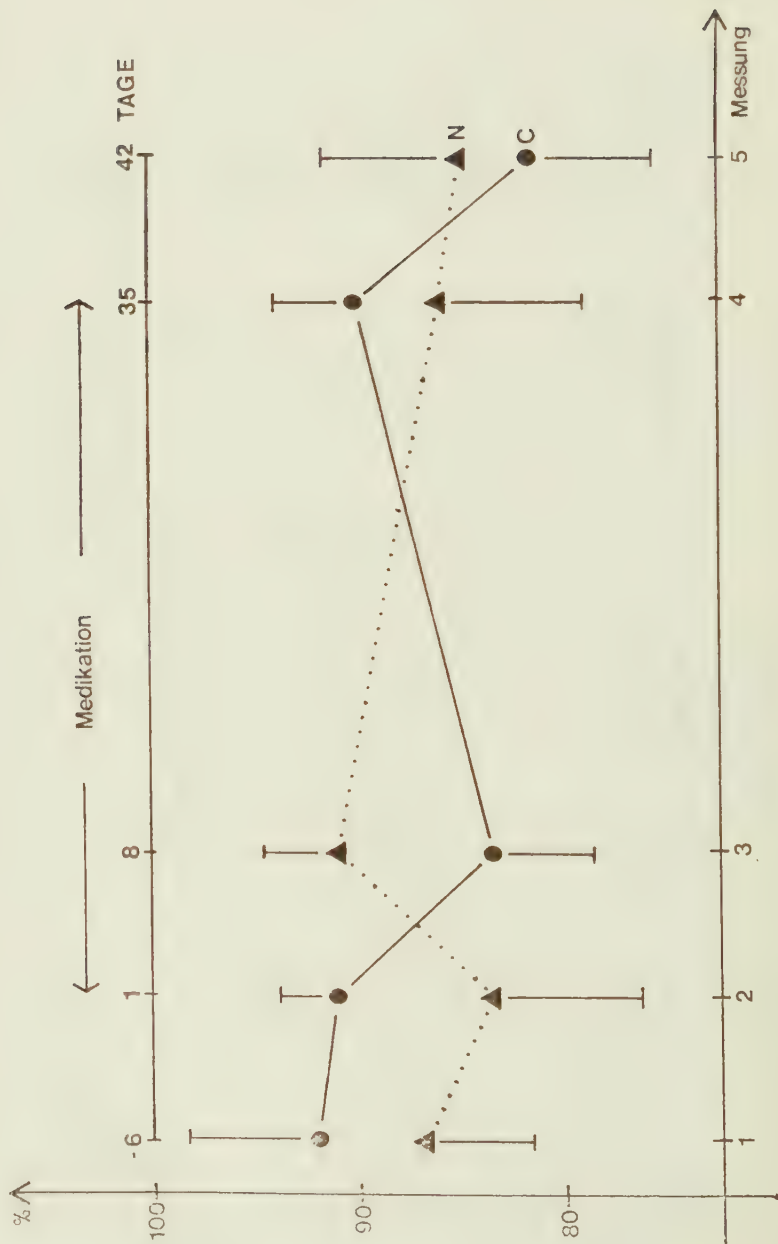


Abb. 3: PARTIELLE THROMBOPLASTINZEIT (ARTERIOPATHIEN)

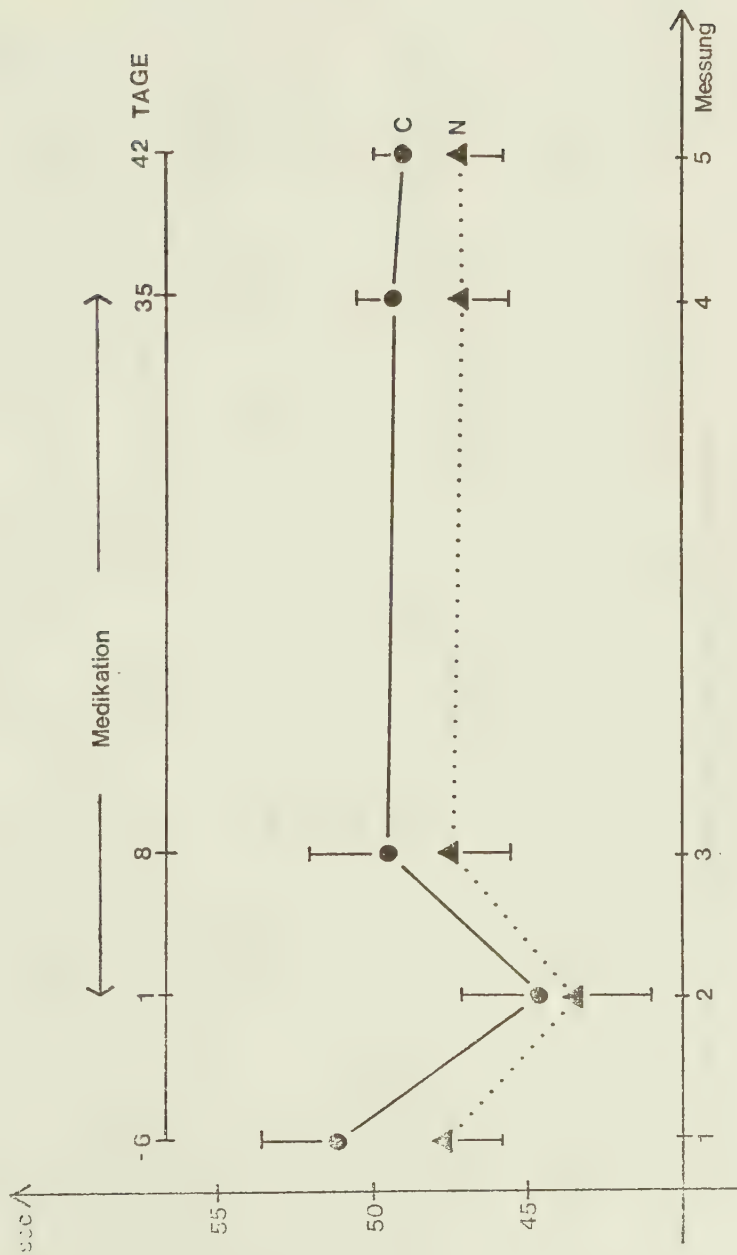


Abb. 4: PARTIELLE THROMBOPLASTINZEIT (HYPERLIPIDAEMIEN)

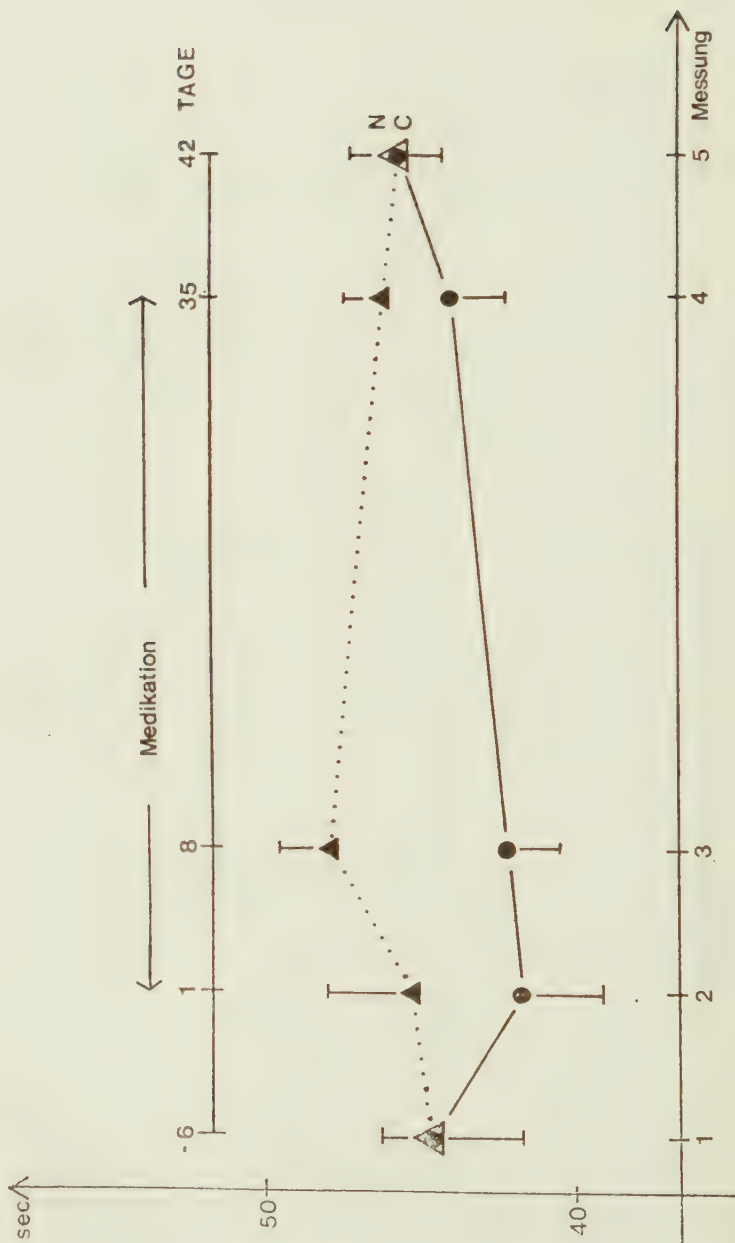


Abb. 5: REKALZIFIZIERUNGSZEIT (ARTERIOPATHIEN)

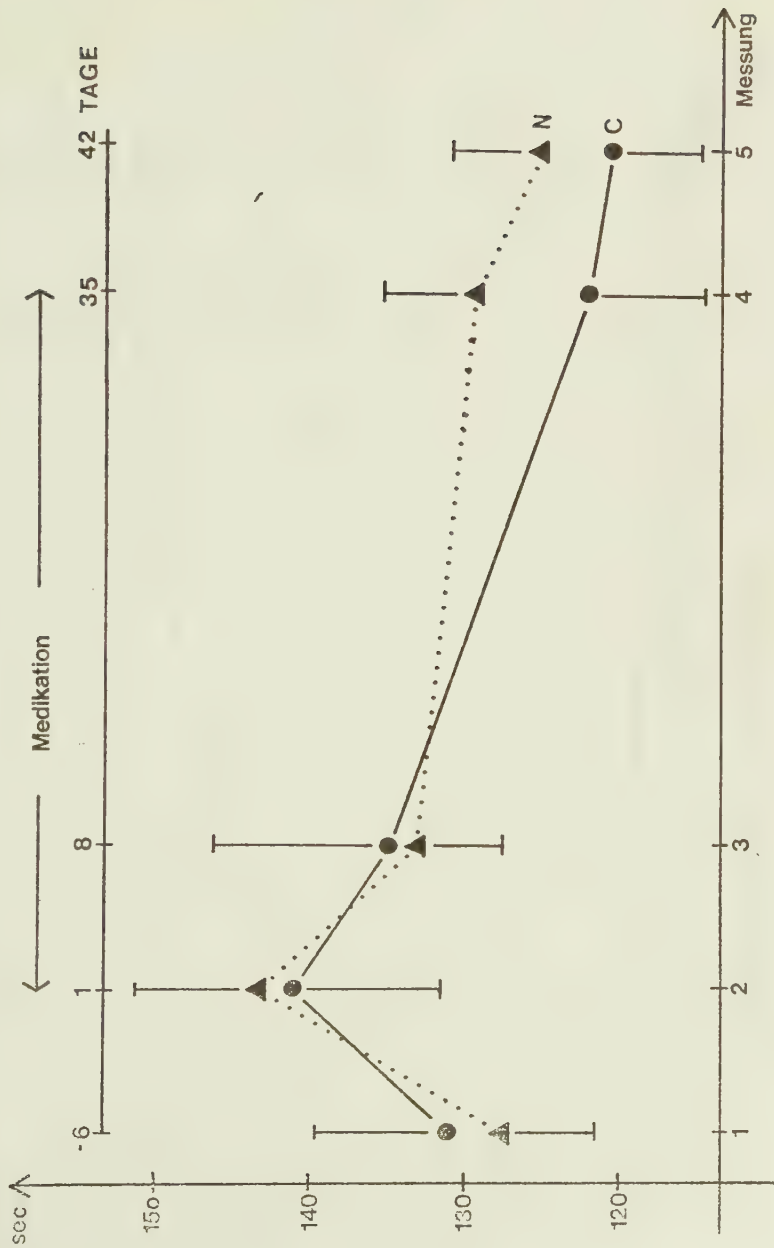


Abb. 6: REKALZIFIZIERUNGSZEIT (HYPERLIPIDAEMIE)

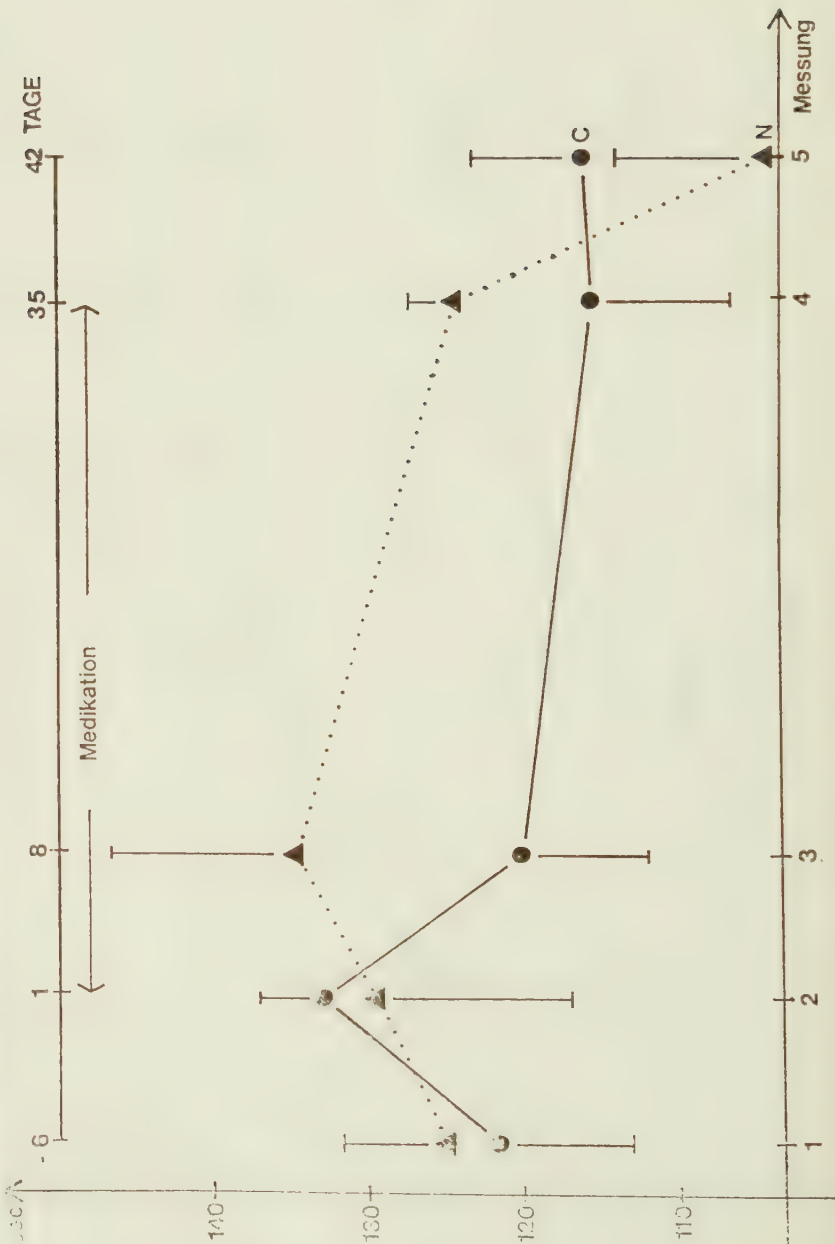


Abb. 7: THROMBINZEIT (ARTERIOPATHIEN)

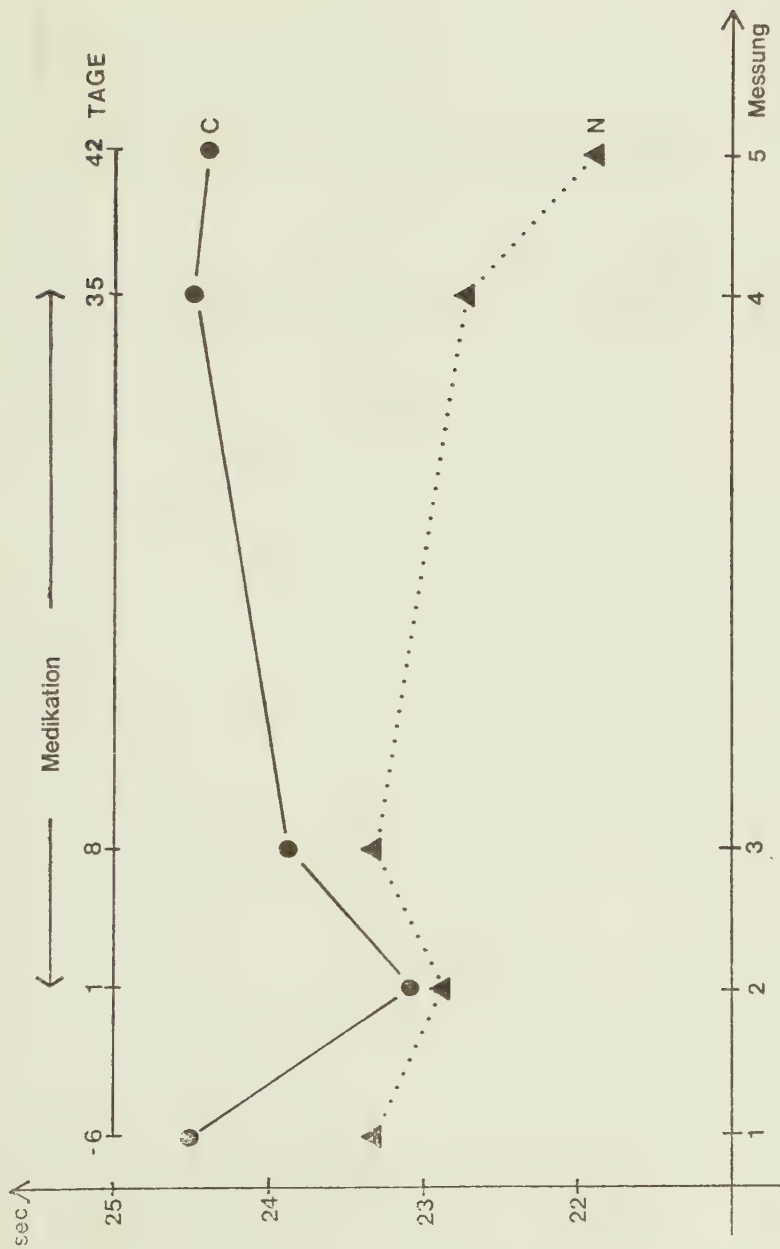


Abb. 8: THROMBINZEIT (HYPERLIPIDAEMIEN)

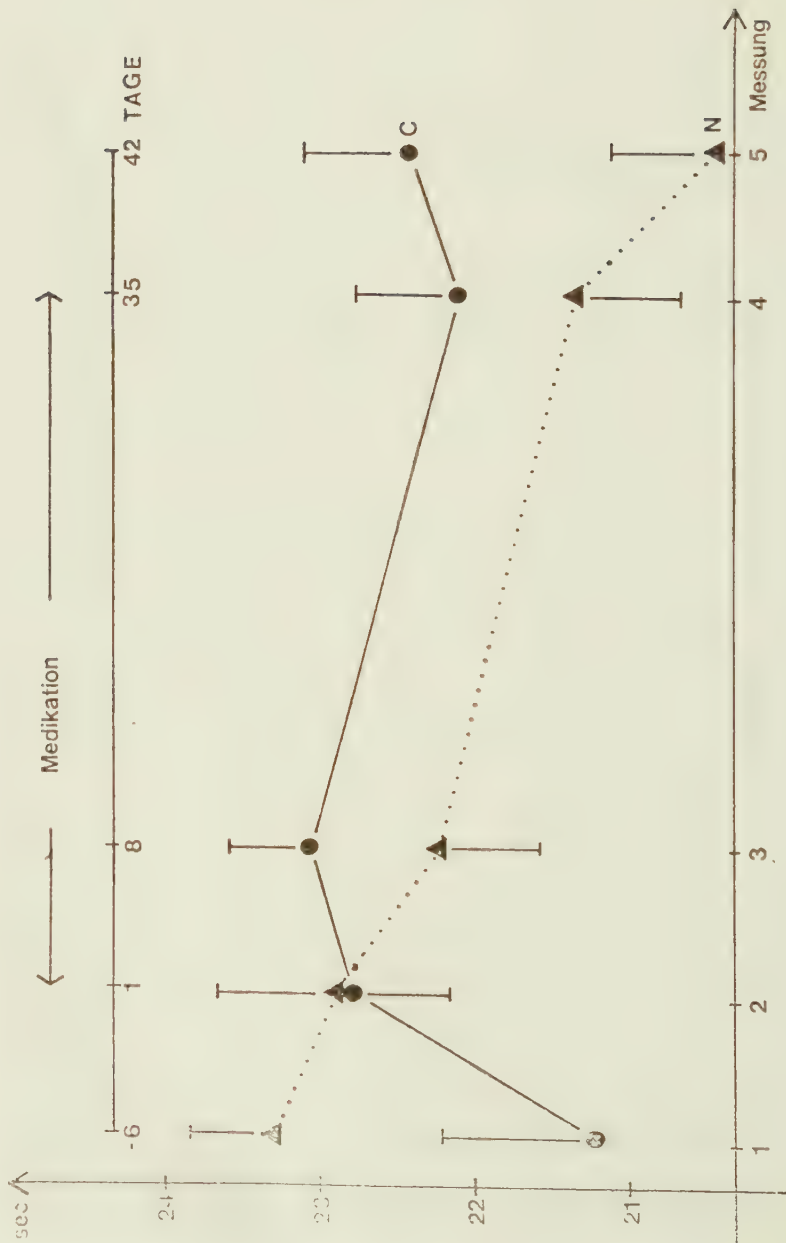


Abb. 9: FIBRINOGEN (ARTERIOPATHIEN)

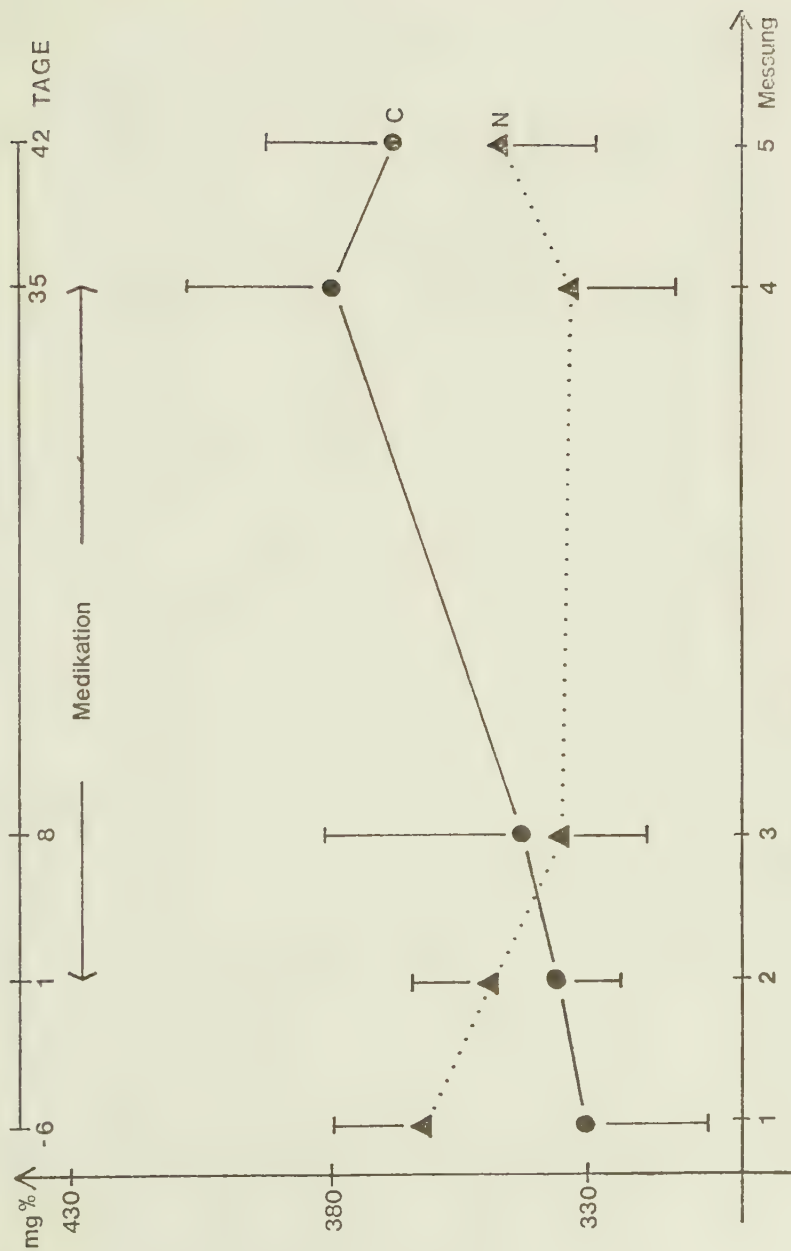


Abb. 10: FIBRINOGEN (HYPERLIPIDAEMIEN)

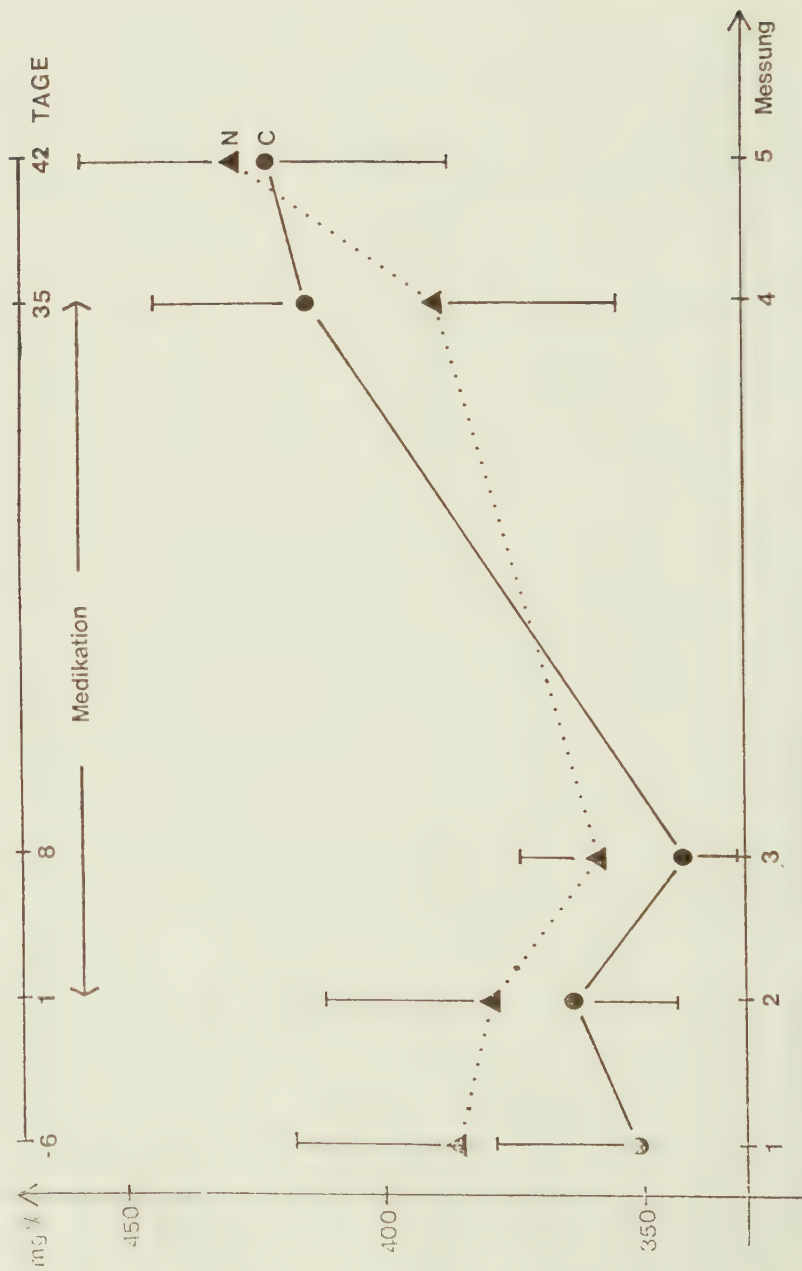


Abb. 11: CHOLESTERIN (ARTERIOPATHIEN)

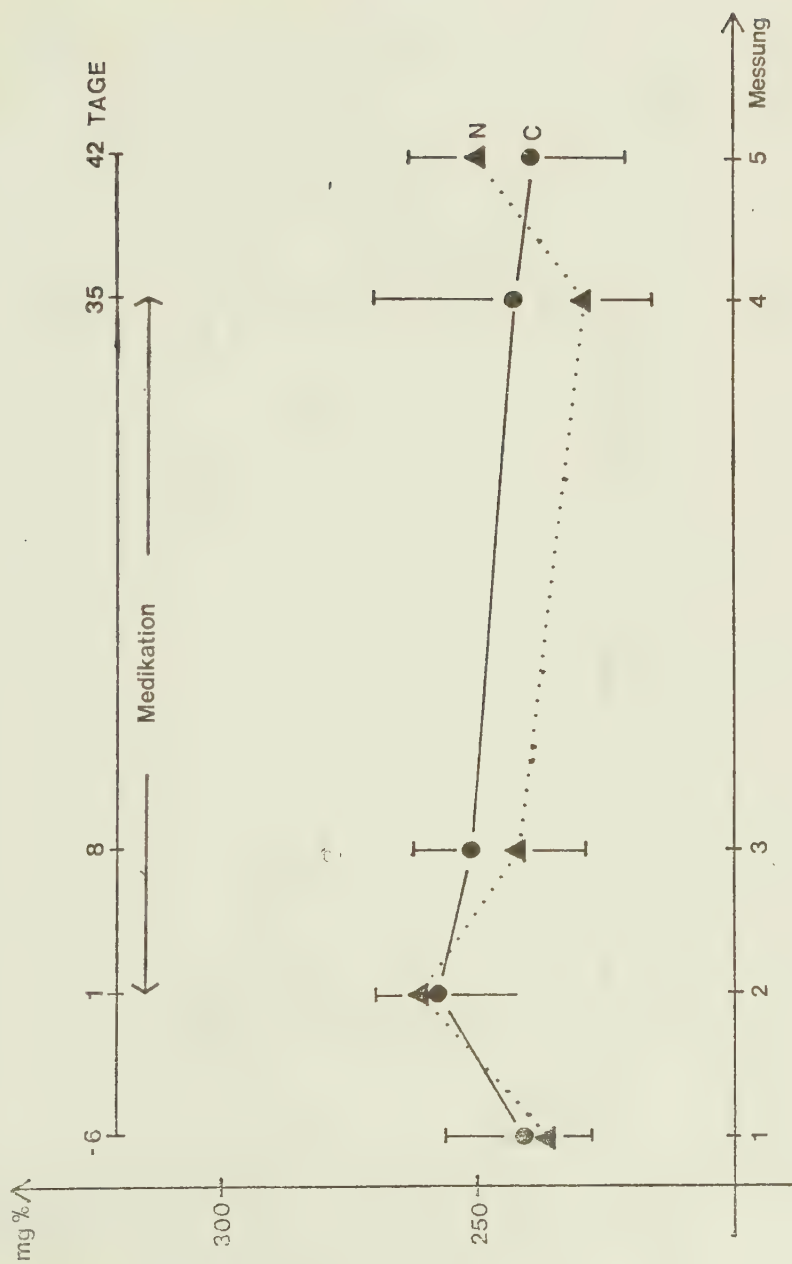


Abb. 12: CHOLESTERIN (HYPERLIPIDAEMIEN)

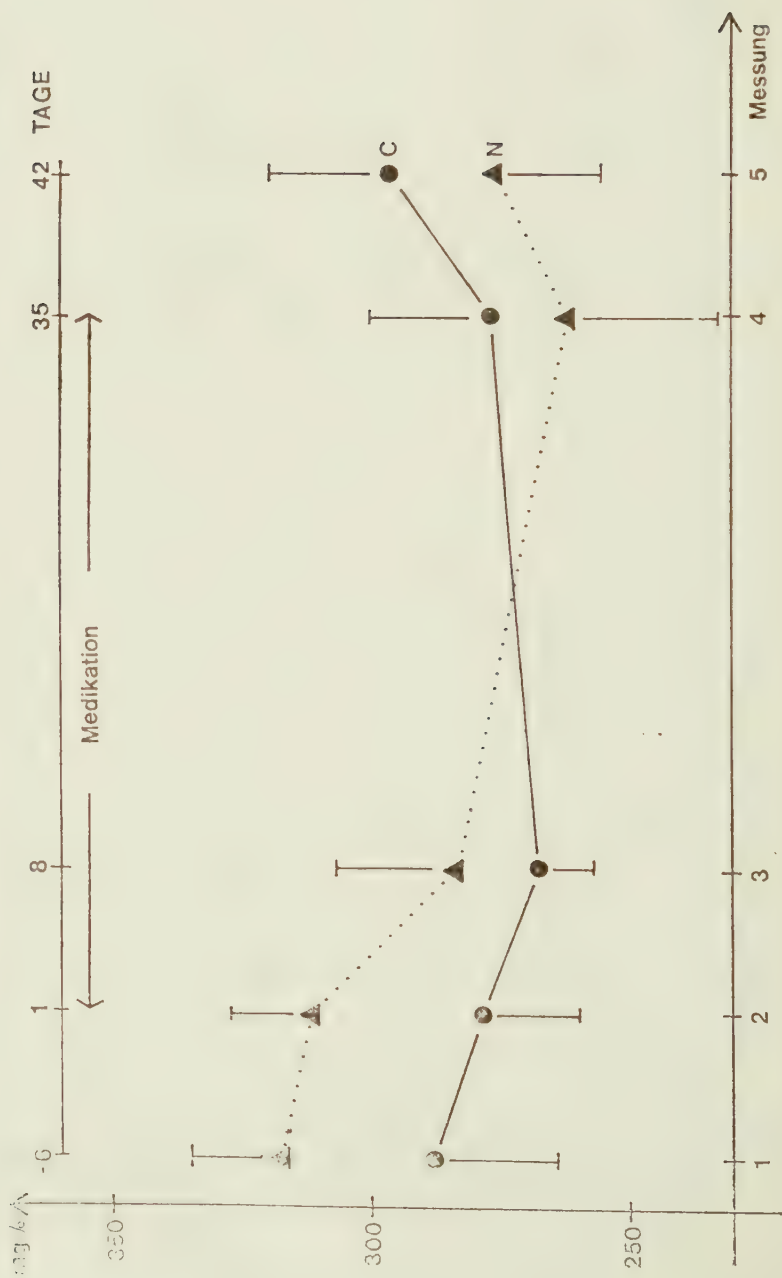


Abb. 13: TRIGLYZERIDE (ARTERIOPATHIEN)

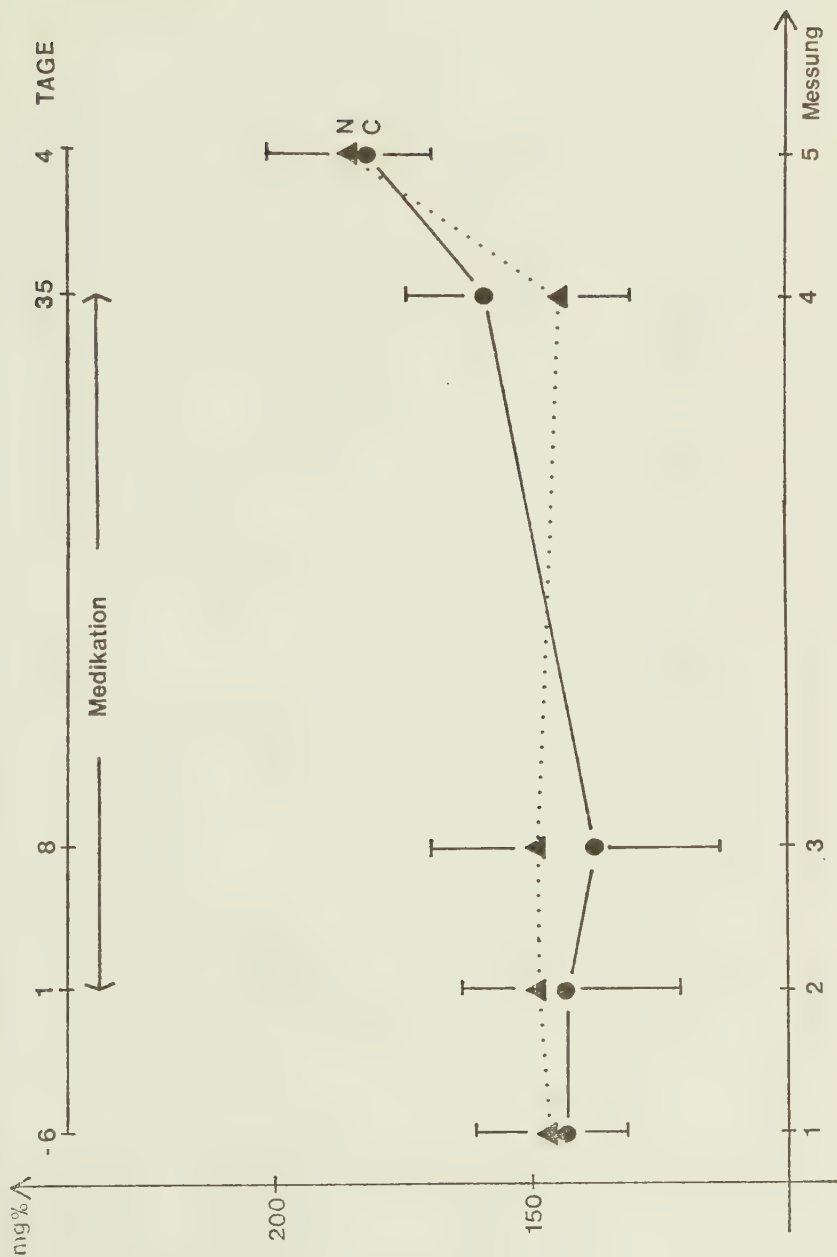
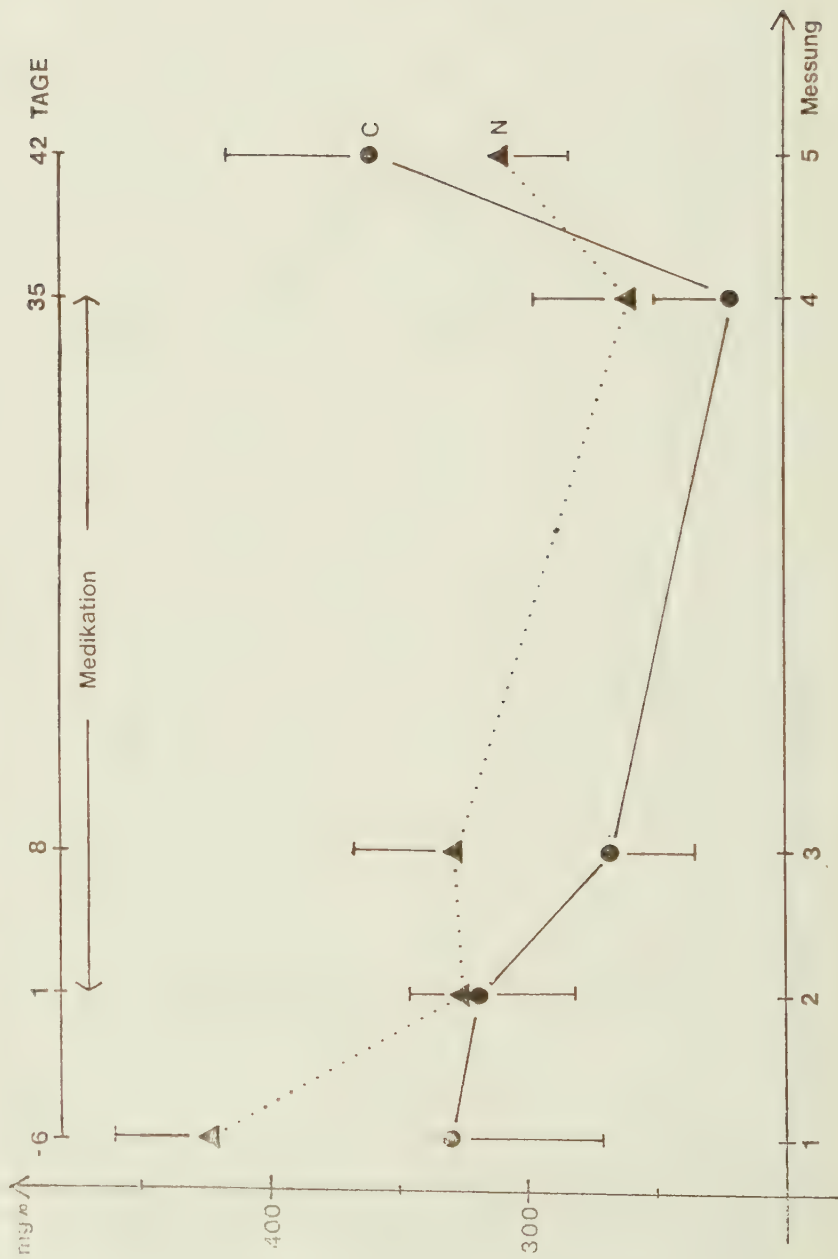


Abb. 14: TRIGLYZERIDE (HYPERLIPIDAEMIEN)



D I S K U S S I O N

Der Interpretation der gemessenen Ergebnisse seien einige Worte vorangestellt.

Bewegungen in der Zeit, also möglicherweise Substanzeffekte, fanden sich in Gruppe A bei den Parametern 2 und 3 (partielle Thromboplastinzeit und Rekalzifizierungszeit), bei der Gruppe B nur bei Parameter 13 (Triglyzeride).

Auf der Kurve drücken sich diese Bewegungen als parallele Niveauveränderungen in den Medikationsgruppen aus. Das bedeutet aber, daß ein Substanzeffekt vorliegen kann, aber nicht muß, da an den verschiedenen Meßtagen verschiedene, auf beide Gruppen sich auswirkende Meßbedingungen bestanden haben können. Eine Interpretation dieses Zeiteffektes sollte also äußerst vorsichtig erfolgen.

Ein signifikanter Wechselwirkungseffekt war nur bei Parameter 4 (Thrombinzeit) der Gruppe B zu beobachten. Er allein kann als Nachweis einer unterschiedlichen Substanzwirkung interpretiert werden. Bei der Interpretation ist aber auch hier wegen der Inhomogenität und der geringen Zahl der Versuchspersonen Vorsicht am Platze. Das gilt auch für alle anderen Ergebnisse unserer Untersuchungsreihe, da sich besonders in den Parametern 3, 5 und 13 (Rekalzifizierungszeit, Fibrinogen und Triglyzeride) eine Streuungsinhomogenität P-max von der Größenordnung über 15 zeigte. Unter-

suchungen mit weiteren Patienten wären hier am Platze.

Thromboplastinzeit

Die Thromboplastinzeit ist ein Gruppentest der zweiten Gerinnungsphase. In dieser Phase der Blutgerinnung wird Prothrombin in Thrombin umgewandelt. Dies erfolgt durch das in der ersten Gerinnungsphase gebildete Thromboplastin und wird durch weitere Plasmafaktoren beschleunigt.

Die Thromboplastinzeit zeigte bei unseren Messungen keine Tendenz zu einer Verlängerung oder Verkürzung. Dabei fiel in der Gruppe der Arteriopathien unter Clofibratmedikation ein insgesamt, wenn auch nicht signifikant erniedrigter Kurvenverlauf gegenüber Negalipmedikation auf. Infolge Parallelität der beiden Kurven kann dies aber nicht als unterschiedliche Wirkung der beiden Präparate interpretiert werden.

Unser Ergebnis stimmt also mit den Feststellungen von ROBINSON et al. (22) und FITZGERALD (7) überein, die, allerdings bei gesunden Versuchspersonen, unter Behandlung mit Clofibrat keinen Einfluß auf die Thromboplastinzeit feststellten.

Die Ergebnisse von GILBERT et al. (9), die bei Patienten mit atherosklerotischen Veränderungen unter Clofibrattherapie eine signifikante Zunahme der Thromboplastinzeit

maßen, können durch unsere Resultate nicht bestätigt werden.

Verkürzte Thromboplastinzeiten als Ausgangswerte, wie sie MURPHY et al. (17) und McDONALD (16) bei Arteriosklerotikern beschrieben, konnten wir nicht beobachten.

Partielle Thromboplastinzeit

Mit der partiellen Thromboplastinzeit werden die Faktoren V, VIII, IX, X, XI, XII und das Prothrombin erfaßt. PTT und Quicktest ergänzen sich im Aussagespektrum.

In der Gruppe der Arteriopathien konnte bei unseren Untersuchungen eine signifikante Verkürzung der PTT festgestellt werden. Diese Verkürzung ergab sich aber nur zum Zeitpunkt der zweiten Messung 1 Tag nach Beginn der Medikation. Zur dritten Messung nach 8 Tagen Medikation war diese Veränderung wieder normalisiert und blieb auch während der weiteren Beobachtung im Bereich der Norm. Von da her muß diese kurzfristige Verkürzung mit Vorsicht interpretiert werden.

Verkürzungen der PTT wurden in der Literatur nie beschrieben. ROBINSON et al. (22) beobachteten überhaupt keine Änderung der PTT, es sei denn unter gleichzeitiger Gabe von Marcumar. Dann fand eine Verlängerung bei Gabe von Clofibrat statt. Unsere Patienten waren allerdings so ausgewählt, daß

keine Antikoagulantientherapie bestand.

Rekalzifizierungszeit

Die Rekalzifizierungszeit entspricht der Spontangerinnung des Vollblutes und stellt eine globale Gerinnungsbestimmung dar. Es handelt sich hierbei um einen recht anfälligen Test, da die Aktivität der plasmazeigenen Thrombokinase durch wechselnden Thrombozytenverfall starken Schwankungen ausgesetzt ist. So kann es bei schlecht silikonisierten Röhrchen zu verschieden langem Kontakt des Blutes mit der Glaswand und damit zu vermehrtem Thrombozytenverfall kommen. Das gleiche trifft für Bildung von Luftblasen zu. Wie bei dem vorhergehenden Parameter erscheint ebenfalls bei der Rekalzifizierungszeit eine signifikante Veränderung bei der zweiten Messung nach 1 Tag Medikation. Auch hier normalisiert sich diese Veränderung bis zur dritten Messung. Rein statistisch gesehen handelt es sich also um eine signifikante Verlängerung der Rekalzifizierungszeit. Berücksichtigt man aber, daß der Statistiker die vorher angegebene Anfälligkeit der Methode in seiner Auswertung nicht mit einbezogen hat, ist dieser Verlängerung vom klinischen Standpunkt her nicht allzuviel Gewicht zuzumessen. In der Literatur finden wir durch BARTH et al. (2) eine Verlängerung der Gesamtgerinnung unter Clofibrat beschrieben.

ben, die allerdings mit Hilfe der r - Zeit im Thrombelastogramm nachgewiesen worden ist.

Dieses Ergebnis steht in Gegensatz zu Resultaten von GILBERT und MUSTARD (9), die unter Maßnahme der Rekalzifizierungszeit keine Veränderung der Gerinnbarkeit erkennen konnten.

Thrombinzeit

Mit der Thrombinzeit wird nach Zugabe von Thrombin die Umwandlungszeit des Fibrinogens in Fibrin gemessen.

Die in unseren Befunden nachweisbare signifikante Wechselwirkungskomponente (AB - Effekt) bezeichnet eine unterschiedliche Wirkung der beiden Präparate Clofibrat und Negalip.

Sie erscheint nur in der Gruppe B der Hyperlipidämien. Unter Clofibratmedikation kommt es zu einer Verlängerung der Thrombinzeit um 8% des Ausgangswertes, entsprechend 1,9 s.

Im Verlauf der fünföchigen Clofibratgabe ist diese Verlängerung jedoch wieder in allmählichem Rückgang begriffen.

Genau gegenläufig ist die Entwicklung unter Negalip. Es erfolgt eine konstante Verkürzung der Thrombinzeit im Laufe der fünföchigen Medikation um 12% des Ausgangswertes, entsprechend 2,8 s. Allerdings setzt sich diese Entwicklung auch noch nach Absetzen des Medikamentes fort.

Für sich gesehen ist die gegensätzliche Entwicklung der Thrombinzeit unter den beiden Medikamenten Clofibrat und Negalip als Nachweis für eine Gerinnungshemmung unter Clofibrattherapie und einer Zunahme der Gerinnbarkeit unter Negalip zu werten. Der Angriffspunkt wäre dann in der Reihe der Antithrombine zu suchen. Allerdings erstaunt, daß in der Gruppe A, also bei den reinen Arteriopathien ohne Blutfettspiegelveränderungen, kein Einfluß der Präparate auf die Thrombinzeit sich geltend macht. Zur Festigung dieses Ergebnisses müßten auf jeden Fall weitere Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten betrieben werden. Befunde über den Einfluß von Clofibrat bzw. Orotsäure auf die Thrombinzeit, die unsere Ergebnisse untermauern könnten, liegen nach unserer Kenntnis der bisher vorhandenen Literatur nicht vor, da diese Methode offenbar nicht verwendet wurde.

Fibrinogen

Die Fibrinogenbestimmung erfaßt den Ablauf der dritten Gerinnungsphase, in der unter Anwesenheit von Thrombin aus Fibrinogen Fibrin gebildet wird.

In unserer Reihe konnte in keiner der Gruppen eine Veränderung der Fibrinogenmenge unter Medikation beobachtet werden. Damit stimmen unsere Ergebnisse mit den Untersuchungen

von ROBINSON et al. (22) überein, der, bezogen auf Clofibrat, keine Änderung des Fibrinogenspiegels während einer einmonatigen Behandlung feststellen konnte.

Gegenteilige Ergebnisse wurden allerdings von einer Reihe anderer Autoren gewonnen. Eine Studie von CHAKRABARTI und FEARNLEY (3) beweist einen deutlichen Abfall des Fibrinogenspiegels, besonders, wenn dieser vor Medikation erhöht war. Bemerkenswert ist aber, daß der signifikante Abfall erst nach dreimonatiger Clofibratgabe erfolgte.

COTTON und WADE (4) erzielten die gleichen Resultate in Bezug auf die Reduzierung des Fibrinogenspiegels, diese erfolgte aber schon im ersten Monat nach Medikation. Eine Arbeit von SWEET et al. (25) unterstreicht dieses Ergebnis. Bezugnehmend auf unser Ergebnis besteht die Möglichkeit, daß die relativ kurze Testdauer von nur fünf Wochen Medikation noch zu keiner signifikanten Reduzierung des Fibrinogenspiegels geführt hat. ROBINSON et al., die zu dem gleichen Ergebnis gekommen waren, untersuchten ebenfalls nur über einen Zeitraum von einem Monat.

Nicht zuletzt sei aber wieder auf die hohe Streuungsinhomogenität F-max von 19,44 hingewiesen, die eine sichere Aussage über den Fibrinogenspiegel sehr schwierig macht.

Cholesterin und Triglyzeride

Zusätzlich zu den Gerinnungsbestimmungen wurde eine Untersuchung des Blutfettspiegels durchgeführt. Zu diesem Zwecke wurden Cholesterin und Triglyzeride bestimmt. Ergaben sich erhöhte Werte (bei einem Cholesterinspiegel über 280 mg% und einem Triglyzeridspiegel über 200 mg%), so wurden die Patienten mit Hilfe dieser Parameter in die Klassifizierung nach FREDRICKSON eingestuft. Es ergaben sich 11 Patienten mit Hyperlipidämie vom Typ IV und 2 Patienten vom Typ II.

Erhöhte Blutcholesterinwerte bei unseren Patienten wiesen im Laufe der Clofibrat- und Négalipgabe keine signifikante Reduzierung der Ausgangswerte auf. Damit steht unsere Beobachtung im Gegensatz zu den meisten Veröffentlichungen in der Literatur, die von einer durchschnittlichen Senkung des erhöhten Cholesterinspiegels um etwa 15 - 20% sprechen (5,7,9,22). PYÖRÄLÄ et al. (21) fanden keine Senkung des normalen Cholesterinwertes bei Gesunden.

Bei den Hypertriglyzeridämien trat eine signifikante und eindrucksvolle Reduzierung der Triglyzeridwerte auf. Sie war unter beiden Medikationsgruppen zu beobachten und war unter Négalip (Reduzierung auf 50% des Ausgangswertes) stärker als unter Clofibrat (Reduzierung auf 66% des Ausgangswertes). Wegen der starken Streuungsinhomogenität der

Meßwerte handelt es sich aber nicht um einen signifikanten Wirkungsunterschied der beiden Präparate.

Die starke Verminderung des Triglyzeridspiegels unter Clofibrattherapie ist in der Literatur hinreichend bestätigt. (5, 7, 9, 21, 22). Es werden durchschnittliche Reduzierungen des erhöhten Triglyzeridspiegels um 20-30% beschrieben. Daß bei uns in der Gruppe B/N ein eindrucksvollerer Effekt erzielt wurde, ist auf die teilweise sehr hohen, pathologischen Triglyzeridwerte und die geringe Anzahl der Patienten zurückzuführen.

Zusammenfassend können wir in unserer Untersuchungsreihe den triglyzeridsenkenden Effekt des Clofibrat bestätigen. Inwieweit in der Negalipgruppe eine Orotsäurewirkung mit an der Senkung des Blutfettspiegels beteiligt ist, ist aus den gewonnenen Werten nicht zu ersehen.

Im Rahmen der Diskussion sei noch auf die Schwierigkeiten der Interpretation der gewonnenen Ergebnisse eingegangen. Die eigentliche Aufgabe, die Überprüfung einer eventuell unterschiedlichen Wirkung der beiden Präparate Clofibrat und Negalip, war insofern fast undurchführbar, als die Clofibratdosierung im Präparat Negalip nur um 10% gegenüber dem Präparat Clofibrat reduziert war. Auf Grund der diffizilen Meßmethodik, die bei einigen Parametern besonders anfällig auf äußere Einflüsse war (Rekalzifizierungszeit, Throm-

binzeit), fällt diese geringe Substanzdifferenz schon beinahe in den Bereich der Fehlerbreite der Meßmethode. Hinzu kommt, daß das Präparat Negalip ein Mischpräparat war, so daß sich die Wirkung der Orotsäure noch zu der des reduzierten Clofibratanteils undifferenzierbar addiert.

Die Ergebnisse bestätigen in diesen Punkten die nachträglich als mangelhaft zu bezeichnende Versuchsplanung. In keinem der verwendeten Parameter ist eine signifikant unterschiedliche Wirkung der beiden Präparate festzustellen gewesen. Eine Ausnahme bildet nur die Thrombinzeit in der Gruppe der Hyperlipidämien, die aber mit Skepsis betrachtet werden muß.

Trotz der erwähnten Schwierigkeiten und der nachträglich festgestellten Mängel der Versuchsplanung und der Durchführung dieser Planung glauben wir aus den Ergebnissen den Schluß ziehen zu dürfen, daß ein klinisch und therapeutisch bemerkenswerter und praktisch verwertbarer Unterschied zwischen den untersuchten Präparaten nicht besteht.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In einem Einfachblindversuch wurden 31 Versuchspersonen untersucht, von denen 18 an obliterierenden Arteriopathien und 13 an obliterierenden Arteriopathien + Hyperlipidämien litten.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt, von denen die eine (15 Personen) mit dreimal täglich 500 mg Clofibrat, die zweite (16 Personen) mit dreimal täglich 450 mg Clofibrat + 50 mg Orotat (Arbeitsbezeichnung Negalip) behandelt wurden.

6 Tage vor, am 1., 8. und 35 Tag der Medikamentengabe sowie 8 Tage nach Absetzen des Medikaments wurden folgende Parameter bestimmt:

Thromboplastinzeit (1), partielle Thromboplastinzeit (2), Rekalkifizierungszeit (3), Thrombinzeit (4), Fibrinogen (5), sowie die Cholesterin- und Triglyzeridwerte (6, 7). Es sollte der Einfluß der beiden Präparate auf die Blutgerinnung untersucht werden. Zusätzlich wurde der Effekt auf den Blutfettspiegel bestimmt.

1. Blutgerinnung: Unter der Medikation beider Präparate zeigten die Parameter 1, 2, 3 und 5 (TPZ, PTT, REC, Fibrinogen) keine signifikante Veränderung.

Bei Parameter 4 (TZ) trat in der Gruppe B

(Hyperlipidämien) eine unterschiedliche Wirkung der beiden Präparate auf, und zwar unter Clofibrat eine Verlängerung der Thrombinzeit um 8%, unter Negalip eine Verkürzung um 12%. Schlüsse auf Verlängerung der Gerinnungszeit unter Clofibrat und Verkürzung unter Negalip sind aber infolge der geringen Versuchspersonenzahl, der Inhomogenität der Meßwerte und des Verhaltens der anderen Parameter verfrüht.

2. Blutfettspiegel: Bei den Patienten ohne erhöhten Blutfettspiegel trat keine signifikante Änderung der Werte auf.

Die Hyperlipidämien vom Typ II, bei denen nur der Cholesterinspiegel erhöht ist, zeigten keine signifikante Reduzierung des Cholesterins. Dieses Ergebnis darf als Bestätigung der in der Literatur beschriebenen geringen Wirkung des Clofibrats auf den Cholesterinspiegel angesehen werden.

Die Triglyzeridwerte wurden unter Clofibrat um 34% und unter Negalip um 50% signifikant gesenkt. Die um 16% stärker

den Triglyzeridspiegel senkende Wirkung von Negalip erwies sich in der statistischen Auswertung infolge der Inhomogenität der Daten und der geringen Versuchspersonenanzahl als nicht signifikant. Erkennbar ist also ein triglyzeridsenkender Einfluss beider Präparate, ohne daß einem der Medikamente eine stärkere Wirkung zugesprochen werden könnte. Die in der Literatur beschriebene Wirkung des Clofibrat auf den Triglyzeridspiegel wird damit auch von uns bestätigt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Negalip gegenüber Clofibrat keinen entscheidenden Unterschied bei der Wirkung auf Blutgerinnung und Fettstoffwechsel zeigte.

Einzelne abweichende Ergebnisse können durch methodische Fehler und die geringe Anzahl der Probanden bedingt sein und müßten anhand weiterer Untersuchungen überprüft werden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ANTONIS, A.: Automatic Technics in Serumlipid Analysis. Technicon Intern. Symposion, (1964).
2. BARTH, P., KOMMERELL, B.: Wirkung von Clofibrat auf die Blutgerinnung.
Med. Klinik 61, 1466, (1966).
3. CHAKRABARTI, R., FEARNLEY, G.R.: Effects of Clofibrate on Fibrinolysis, Platelet Stickiness, Plasmafibrinogen and Serumcholesterol.
Lancet II, 1007, (1968).
4. COTTON, R.C., WADE, E.G., SPILLER, G.W.: The Influence of Clofibrate on the Coagulability of the Blood.
J. Atheroscler. Res. 3, 648, (1963).
5. COTTON, R.C., WADE, E.G.: Further Observations on the Effect of Ethyl- -p-chlorophenoxyisobutyrate + Androsterone (Atromid) on Plasma Fibrinogen and Serum Cholesterol in Patients with Ischaemic Heart Disease.
J. Atheroscler. Res. 6, 98, (1966).
6. EBERMAIER, P.: Über den Einfluss von Clofibrat auf die Blutgerinnung.
Promotionsarbeit. München 1971.

7. FITZGERALD, J.D.: Wirkungsweise und klinische Erfolge von Regelan^R (Clofibrat).
Wien. klin. Wschr., 79, 716, (1967).
8. FRAMINGHAM-STUDIE: An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease. (Bethesda, Md, U.S. National Heart Institut, 1968).
9. GILBERT, J.B., MUSTARD, J.F.: Some Effects of Atromid on Platelet Economy and Blood Coagulation in Man.
J. Atheroscler. Res. 3, 623, (1963).
10. GRAM: Fibrinogen nach Gram.
J. of biol. Chem. 49, 279, (1921).
11. HOWELL, W.H.: The Condition of the Blood in Hemophilia, Thrombosis and Purpura.
Arch. Intern. Med. 13, 76, (1914).
12. HUTH und STÖHR, Gießen: Vortrag beim Kongreß für Ganzheitsmedizin, Velden, 1969.
13. JAENECKE, J.: Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971, S. 44.
14. KELLY, W.: Effects of Orotic Acid on Purine and Lipoproteine Metabolism in Man.
Metabolism 19, 1025, (1970).

15. LEHMANN, J.: Eine Modifikation der Prothrombinbestimmungsmethode nach Quick.
Mtschr. Kinderheilk. 86, 44, (1941).
16. McDONALD, L.: Coagulability of the Blood in Ischaemic Heart Disease.
Lancet II, 457, (1957).
17. MURPHY, E.A., MUSTARD, J.F.: Coagulation Tests and Platelet Economy in Atherosclerotic and Control Subjects.
Circulation, 25, 114, (1962).
18. OLIVER, M.F.: Reduction of Serumlipid and Uric-Acid Levels by an Orally Active Androsterone.
Lancet I, 1321, (1962).
19. OSORIO, C., WALTON, K.W., BROWNE, Ch.W., WEST, D., WHYSTOCK, P.: Metabolism of Orotic Acid in Man.
Biochem. Pharmacol. 14, 1479, (1965).
20. PLATT, D.S., THORP, J.M.: Changes in the Weight and Composition of the Liver in the Rat, Dog and Monkey, treated with Ethyl-Chlorophenoxyisobutyrate.
Biochem. Pharmacol. 15, 915, (1966).
21. PYÖRÄLÄ, K., RISTOLA, P., MYLLYLÄ, G.: Warfarin Metabolism during Ethyl Chlorophenoxyisobutyrate Treatment.
Ann. Med. Int. Fenn. 75, 157, (1968).

22. ROBINSON, R.W., LE BEAU, R.J.: Platelet Adhesiveness and Aggregation with Chlorophenoxybutyric Ester. Amer. J. Med. Sci. 76, 106, (1967).
23. ROMMEL, K.: Wirkungen und Nebenwirkungen der Orotsäure. Med. welt 17, 22, 1220, (1966).
24. STRISOWER, E.H., ADAMSON, G., STRISOWER, B.: Treatment of Hyperlipidemias. Amer. J. Med. 45, 488, (1968).
25. SWEET, B., RIFKIND, B.M.: The Effect of Atromid-S on the Fibrinolytic Enzyme System. J. Atheroscler. Res. 5, 347, (1965).
26. THORP, J.M., WARING, W.S.: Modification of Metabolism and Distribution of Lipids by Ethyl-Chlorophenoxyisobutyrate. Nature 194, 948, (1962).
27. THORP, J.M.: Experimental Evaluation of an Orally Active Combination of Androsterone with Ethyl Chlorophenoxyisobutyrate. Lancet I, 1323, (1963).
28. THORP, J.M.: The Influence of Plasma Proteins on the Action of Drugs. Aus: Absorption and Distribution of Drugs. Ed. T.B. Binns (Livingstone, Edinburgh), 1964, S. 64.

29. TROBISCH, H.: Die partielle Thromboplastinzeit.

In: Laboratoriumsblätter für med. Diagnostik.

Hrsg.: Hoechst AG, Abt. Behringpräp., 4, 19, (1969).

30. VILLANYI, P., VOTIN, J.: Atherosclerosis, Myocardial Infarct and Blood Lipids, their Therapeutic Modification by Mg - Orotat.

Wien. Med. Wschr., 120, 76, (1970).

31. WINDMUELLER, H.G., LEVY, R.: Total Inhibition of Hepatic B - Lipoproteinproduction in the Rat by Orotic Acid.

J. Biol. Chem., 242, 2246, (1967).

Herrn Dr. V. Rahlfs, Institut für Datenanalyse und Versuchsplanung, München, danke ich für die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse.

Ferner bin ich Frau Margarete Wimmer für die Unterweisung und Hilfe bei der Durchführung der Laborbestimmungen zum Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Geboren am 23.10.47 in Dorchheim, Kreis Limburg

Eltern: Martin Müsch, Apotheker

Marlene Müsch, Hausfrau

Reifeprüfung am humanistischen Fürst-Jöhan-Ludwig-Gymnasium in Hadamar (November 1966)

Studienbeginn im SS 1967 an der Ludwig-Maximilian-Universität in München, dort Naturwissenschaftliche Vorprüfung nach dem zweiten Semester, Ärztliche Vorprüfung im WS 1969/70

Medizinisches Staatsexamen an der Ludwig-Maximilians-Universität in München im Dezember 1973

Medizinalassistentenzeit in Chirurgie, Innerer Medizin und Dermatologie am Städtischen Krankenhaus Penzberg, Kreiskrankenhaus Garmisch-Partenkirchen und der Dermatologischen Universitätsklinik in München.

Assistenzarzt am Institut für Anaesthesiologie der Universität München seit November 1975

